

Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов в неводных слабокислых средах

Третьяков А.Н.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. Факс: (3822) 563-637; тел: (3822) 563-861; E-mail: tretyakov@tpu.ru

Разработан одностадийный метод диазотирования-иодирования гетероциклических аминов под действием системы $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в *трет*-бутиловом спирте. Синтезирован широкий круг гетероциклических иодидов с умеренными и хорошими выходами.

Введение

Иодсодержащие гетероциклы являются важными строительными блоками и используются для синтеза биологически активных веществ¹, мономеров для современных полимерных материалов, лигандов для металлокомплексного катализа^{2,3}.

Иодсодержащие гетероциклы представляют большой синтетический интерес в качестве исходных строительных блоков во многих превращениях⁴. Однако методы их синтеза весьма ограничены, чаще всего используется прямое ипсо-замещение брома или хлора на иод⁵ или иододебромирование через предварительное металлизирование⁶.

Введение иода через соли диазония сравнительно легко достигается для 3-аминопиридинов. Однако, 2- и 4-аминопиридины, как полагают (Батлер) мало реакционноспособны в указанных превращениях в следствие дезактивирующего влияния протонированной формы пиридинового кольца⁷.

В настоящее время существует два принципиальных подхода для введения иода в молекулу гетероцикла – электрофильное иодирование и ипсо-замещение. Одним из методов получения иодгетероциклов является реакция диазотирования-иодирования. Однако их синтез, особенно электронодефицитных, затруднен.

На кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета был разработан одностадийный метод диазотирования-иодирования ароматических аминов под действием системы $p\text{-TsOH}/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в ацетонитриле в слабокислотных условиях. Оказалось, что реакция диазотирования-иодирования гладко протекает только в случае 3-аминопиридинов. 2- и 4-Аминопиридины в тех же условиях диазотируются легко, но основными продуктами реакции являются соответствующие N-аил- и тозилпроизводные⁸.

Целью данной работы было исследование препаративных возможностей системы $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в *трет*-бутаноле для синтеза иодсодержащих гетероциклов пиридинового и бензтиазольного ряда.

Результаты и обсуждение

Предполагалось, что замена *p*-толуолсульфокислоты на фосфорную кислоту и ацетонитрила на *трет*-бутиловый спирт предотвратит протекание побочного N-ацилирования и тозилирования.

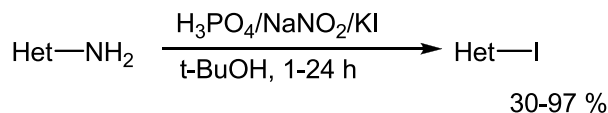


Схема 1. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов системой $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в *трет*-бутаноле

Реакция диазотирования-иодирования аминогетероциклов (**1-12**) описывается схемой 1, общая процедура – следующим синтетическим протоколом. К раствору исходного аминогетероцикла (**1-12**) в *трет*-бутиловом спирте при комнатной температуре добавлялось стехиометрическое количество фосфорной кислоты, после при интенсивном перемешивании в течение 5 минут по каплям добавлялся водный раствор NaNO_2 и KI. Далее реакция протекала при 40°C в течение времени, указанном в таблице 1.

При этом было обнаружено, что оптимальным соотношением реагентов является следующее: $\text{Het-NH}_2:\text{NaNO}_2:\text{KI}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 1:2.5:3:5.

Было показано, что диазотирование-иодирование аминогетероциклов (**10-12**) в разработанных условиях протекает быстро (1-2 ч) и с высокими выходами (71-97%) (Таблица. 1). В случае галогензамещенных 2-аминопиридина (**5-7**) конверсия исходного субстрата достигалась в течение 5 ч, однако основным продуктом превращения были соответствующие гидроксипиридины (метод ГХ-МС).

Диазотирование-иодирование 4-аминопиридина (**4**), 2-аминопиридина (**1**) и его метильных производных (**8**, **9**) протекало в течение суток. Целевые иодпиридины (**1a**, **4a**, **8a**, **9a**) были выделены в количестве 30-55%. Основными продуктами указанных превращений были соответствующие гидроксипроизводные.

Таким образом, предлагаемая система $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в трет-бутиловом спирте оказалась малоприменимой для синтеза 2- и 4-иодпиридинов.

Квантово-химические исследования реакций диазотирования гетероциклических аминов

Для объяснения полученных экспериментальных результатов мы провели квантово-химические расчеты термодинамики процессов диазотирования аминипиридинов (**1,2,4**), аминобензотиазола (**10**) и п-нитроанилина и распада соответствующих диазониевых солей (схема 2) методом B3LYP в базисе 6-311G* с использованием модели PCM.

Оказалось, что все диазониевые соли (**15-18**) термодинамически менее устойчивы, чем п-нитрофенилдиазоний (**19**). При этом обнаружен

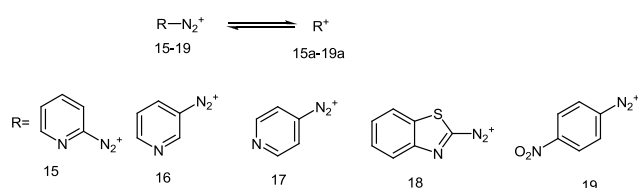


Схема 2. Распад соли диазония до катиона

следующий порядок изменения термодинамической стабильности в ряду солей диазония (**15-19**): **15**<**17**<**16**<**18**<**19**. Полученные данные о стабильности солей диазония дополнительно подтверждается и результатами анализа геометрии структур (**15-19**): длина связи ипсо-углерода с диазониевой группой в пиридиновых солях (**15-17**) более длинная, чем в (**19**), и изменяется в следующем порядке: **18** (1.36184) < **19** (1.38419) < **16** (1.37466)<**17** (1.39279)<**15** (1.42442).

Таким образом, проведенные теоретические исследования позволяют сделать следующий предварительный вывод: трудности, обнаруженные при диазотировании-иодировании 2- и 4-аминопиридинов связаны с низкой термодинамической стабильностью соответствующих солей диазония.

Экспериментальная часть

Анализ ГХ-МС проводили на газовом хроматографе Agilent с квадрупольным масс-спектрометром в качестве детектора (ЭУ, 70 эВ), газ-носитель - гелий, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометрах Bruker AC-300 (300 МГц), внутренний стандарт - ТМС, растворитель указан в тексте. Температура плавления определялась на приборах Boetius.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Детектирование пятен проводили УФ-светом. Очистку продуктов осуществляли с помощью флеш-хроматографии на колонках 15x1 см, сорбент Silicagel L (40/100μ), элюент гексан.

Табл. 1. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов системой $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в трет-бутаноле

Субстрат	Продукт	Время, ч.	Выход, %
(1)	(1a)	24	35
(2)	(2a)	2	71
(3)	(3a)	1	77
(4)	(4a)	24	30
(5)	(5a)	5	48
(6)	(6a)	1,5	34
(7)	(7a)	6	36
(8)	(8a)	23	34
(9)	(9a)	24	55
(10)	(10a)	3	96
(11)	(11a)	1	97
(12)	(12a)	2	78
(13)	Субстрат осмолился	-	-
(14)	Субстрат осмолился	-	-

Общая методика диазотирования-иодирования гетероциклических аминов:

К раствору 2 ммоль амина в 8 мл трет-бутаноле добавляли 10 ммоль кислоты при комнатной температуре. Затем к полученной смеси был добавлен по каплям раствор 5 ммоль NaNO_2 и 6 ммоль KI в 1 мл воды. Реакционная смесь нагревалась до 40°C и выдерживалась при данной температуре и перемешивании до полного исчезновения исходного субстрата. По завершении реакции смесь разбавлялась 50 мл воды, обрабатывалась 10% раствором Na_2SO_3 , и 10% раствором Na_2CO_3 до $\text{pH}=9$. Осадок отфильтровывали и промывали водой, жидкие продукты экстрагировали метиленхлоридом. Полученные продукты очищали флеш-хроматографиями. Время реакции и выходы иодпродуктов указаны в табл. 2.

2-иодпиридин (1a). Выход 35%, масло. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,2-7,3 (м, 2H), 7,7 (д, $J = 7,5$, 1H), 8,4 (д, $J = 3$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 118, 123, 135, 138, 151, . MC m/z: 205 (M^+ , 90), 177 (1), 152 (2), 139 (1), 127 (16), 102 (2), 78 (100), 51 (31), 39 (4).

3-иодпиридин (2a). Выход 71%, $49-51^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,0-7,1 (м, 1H), 8,0 (д, $J = 8,1$, 1H), 8,5 (д, $J = 4,2$), 8,8 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 94, 125, 144, 148, 156. MC m/z: 205 (M^+ , 100), 177 (2), 152 (4), 127 (14), 102 (2), 78 (45), 51 (29), 38 (2).

3-иод-2-хлорпиридин (3a). Выход 77%, 93°C . ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,9-7,0 (м, 1H), 8,1 (д, $J = 9,3$, 1H), 8,3 (д, $J = 6,3$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 95, 123, 148, 149, 154. MC m/z: 239 (M^+ , 100), 204 (4), 127 (16), 112 (48), 76 (24), 50 (12), 32 (8).

4-иодпиридин (4a). Выход 30%, $101-103^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,5 (д, $J = 6$, 2H), 8,2 (д, $J = 2$, 2H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 110, 150, 153. MC m/z: 205 (M^+ , 100), 177 (4), 152 (3), 127 (12), 102 (5), 78 (46), 51 (27), 37 (2).

5-бром-2-иод пиридин (5a). Выход 48%, 112°C . ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,5 (д, $J = 2,8$, 1H), 7,6 (д, $J = 8,4$, 1H), 8,5 (д, $J = 2,8$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 115, 121, 136, 140, 152. MC m/z: 283 (M^+ , 71), 256 (2), 208 (1), 176 (2), 156 (100), 127 (20), 106 (5), 76 (54), 50 (32).

2-иод-5-хлорпиридин (6a). Выход 34%, $82-84^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,2-7,3 (м, 1H), 7,6 (д, $J = 8,4$, 1H), 8,3 (д, $J = 2,7$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 114, 133, 136, 138, 150. MC m/z: 239 (M^+ , 88), 211 (1), 208 (1), 176 (2), 152 (2), 127 (15), 112 (100), 86 (8), 76 (46), 62 (3), 50 (13), 38 (2).

3,5-дибром-2-иодпиридин (7a). Выход 36%, $72-74^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 8,0 (д, $J = 2,1$, 1H), 8,4 (д, $J = 2,1$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 120, 122, 130, 142, 149. MC m/z: 363 (M^+ , 88), 256 (1), 235

(100), 208 (3), 176 (5), 156 (31), 127 (27), 106 (6), 76 (47), 49 (12).

2-иод-3-метилпиридин (8a). Выход 34%, масло. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2,4 (с, 3H) 7,1-7,2 (м, 2H), 7,4 (д, $J = 7,5$, 1H), 8,1 (д, $J = 4,2$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 26, 123, 125, 137, 139, 148. MC m/z: 219 (M^+ , 86), 177 (1), 153 (2), 127 (21), 92 (100), 65 (50), 39 (12).

2,5-диод-3-метилпиридин (9a). Выход 55%, 94°C . ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2,3 (с, 3H), 7,6 (с, 1H), 8,6 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 27, 101, 117, 136, 152, 157. MC m/z: 345 (M^+ , 100), 254 (1), 218 (94), 191 (6), 152 (2), 127 (14), 91 (45), 64 (26), 39 (6).

2-иод-5-метилбензтиазол (11a). Выход 97%, $99-101^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2,5 (с, 3H) 7,3 (д, $J = 8,4$, 1H), 7,8 (д, $J = 6,3$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 21, 109, 120, 121, 128, 135, 139, 152. MC m/z: 275 (M^+ , 100), 234 (2), 219 (1), 189 (1), 165 (1), 148 (19), 138 (5), 133 (3), 127 (4), 107 (5), 93 (1), 88 (1), 81 (2), 74 (3), 69 (4), 63 (15), 57 (5), 50 (3).

2-иод-5-метоксибензтиазол (12a). Выход 78%, $115-116^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 3,8 (с, 3H) 7,0 (д, $J = 7,5$, 1H), 7,9 (д, $J = 9$, 1H). ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 56, 104, 107, 116, 122, 140, 149, 158. MC m/z: 291 (M^+ , 100), 276 (48), 249 (15), 171 (3), 149 (5), 121 (15), 94 (5), 69 (7), 45 (2).

Работа поддержана грантом ФЦП ГК ПЗЗ.

Библиографический список

- 1 X. Lu, J. L. Petersen, K. K. Wang // J. Org. Chem. 2002, 67, 5412-5415;
- 2 F.G. Njoroge, B. Vibulbhan, D.F. Rane, W.R. Bishop, J. Petrin, R. Patton, M.S. Bryant et al // J.Med.Chem., 1997, V. 40, p. 4290-4301;
- 3 H. Abe, H. Machiguchi, S. Matsumoto, M. Inouye // J. Org. Chem., 2008, 73 (12), pp 4650-4661;
- 4 Song J., Yee K.N. A concise synthesis of fusaric acid // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66, N 2. – P. 605-608;
- 5 Corcoran R.C., Bang S.H. Iodopyridines from bromo- and chloropyridines // Tetrahedron Lett. – 1990. - N 31, N 47. – P- 6757-6758;
- 6 Trecourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Marsais F. Queguine new syntheses of substituted pyridines via bromine–magnesium exchange // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 10. – P. 1349-1360;
- 7 Suzuki H., Nonoyama N. Nitrogen dioxide – sodium iodide as an efficient reagent for the one-pot conversion of aryl amines to aryl iodines under nonaqueous conditions // Tetrahedron Lett. – 1998. – № 39, N 25. - P. 4533-4536;
- 8 E.A. Krasnokutskaya, N.I. Semenischeva, V.D. Filimonov, P. Knochel // Synthesis, 2007, V. 1, p. 81-84.